

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-501074

(P2005-501074A)

(43) 公表日 平成17年1月13日 (2005.1.13)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup> <b>C07H 15/256</b> <b>A61K 31/4525</b> <b>A61K 31/704</b> <b>A61P 3/04</b> <b>A61P 15/00</b>	<b>F1</b> <b>C07H 15/256</b> <b>A61K 31/4525</b> <b>A61K 31/704</b> <b>A61P 3/04</b> <b>A61P 15/00</b>	<b>Z</b> <b>4C057</b> <b>4C063</b> <b>4C086</b>	テーマコード (参考)
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 21 頁) 最終頁に続く			
(21) 出願番号 特願2003-518538 (P2003-518538)	(71) 出願人 595047190	スミスクライン ビーチャム パブリック リミテッド カンパニー SmithKline Beecham p. l. c. イギリス国 ティダブリュ8 9ジーエス 、ミドルセックス、ブレントフォード、グ レート ウェスト ロード 980 (74) 代理人 100081422 弁理士 田中 光雄 100106518 弁理士 松谷 道子 100116311 弁理士 元山 忠行	
(86) (22) 出願日 平成14年8月9日 (2002.8.9)			
(85) 翻訳文提出日 平成16年2月9日 (2004.2.9)			
(86) 国際出願番号 PCT/JP2002/008926			
(87) 国際公開番号 WO2003/013529			
(87) 国際公開日 平成15年2月20日 (2003.2.20)			
(31) 優先権主張番号 0119467.9			
(32) 優先日 平成13年8月9日 (2001.8.9)			
(33) 優先権主張国 英国 (GB)	(74) 代理人 100081422 弁理士 田中 光雄 100106518 弁理士 松谷 道子 100116311 弁理士 元山 忠行	最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 パロキセチン・グリチルリチン酸塩

(57) 【要約】

塩酸パロキセチンおよびグリチルリチン酸アンモニウムから形成される塩は、パロキセチンの苦味を遮蔽し、特有のカンゾウ風味を有する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

パロキセチン・グリチルリチン酸塩。

## 【請求項2】

非結晶形態の請求項1記載の化合物。

## 【請求項3】

結晶形態の請求項1記載の化合物。

## 【請求項4】

パロキセチン・グリチルリチン酸塩の溶液からの沈殿、パロキセチン・グリチルリチン酸塩の溶液の噴霧乾燥または凍結乾燥、パロキセチン・グリチルリチン酸塩の溶液のガラス状物質への蒸発、またはパロキセチン・グリチルリチン酸塩の油状物の真空乾燥、またはパロキセチン・グリチルリチン酸塩の溶融物の固化による、請求項1または2記載の化合物の製法。

## 【請求項5】

パロキセチン・グリチルリチン酸塩の溶液からの結晶化または再結晶化による、請求項1または3記載の化合物の製法。

## 【請求項6】

パロキセチン・グリチルリチン酸塩の溶液、油状物または溶融物が、パロキセチン遊離塩基またはその有機酸塩をグリチルリチン酸またはそのアンモニウムもしくはアミン塩で処理することによって調製される請求項4または5記載の製法。

## 【請求項7】

有効量および/または予防量のパロキセチン・グリチルリチン酸塩を治療および/または予防の必要のある患者に投与することによる、1以上のいずれかの障害を治療および/または予防する方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

本発明は、新規な化合物、その製法および医学的障害の治療におけるその使用に関する。

## 【0002】

抗鬱性および抗-パーキンソン性を有する医薬品は、US-A-3912743およびUS-A-4007196に記載されている。開示されるなかでも特に重要な化合物は、パロキセチン (paroxetine)、4-(4'-フルオロフェニル)-3-(3', 4'-メチレンジオキシフェノキシメチル)-ヒペリジンの(-)トランス異性体である。該化合物は、特に、鬱病、強迫性障害( OCD )およびパニック障害の治療および予防のために、塩酸塩として治療に使用されている。

## 【0003】

発明者らは、今回、驚くべきことに、パロキセチンとグリチルリチン酸 (glycyrrhizic acid) の新規な塩を見出し、それが、現在市販されているその塩酸塩の代替物として使用されうることを見出した。

本発明によると、新規な化合物として、パロキセチン・グリチルリチン酸塩が提供される。

## 【0004】

経口処方におけるグリチルリチン酸塩の大きな利益は、その強力な甘いカンゾウの風味であり、それは、パロキセチンの苦味を隠す味マスキング効果を提供する。実際、カンゾウ風味の強さのため、該処方のカンゾウ味を修飾するためにさらなるフレーバーが望まれるかもしれない。

## 【0005】

一の様態において、本発明の新規な塩は、固体または油状物であってもよい非結晶形態において提供される。油状物は、好ましくは、固形担体、特に、医薬組成物の成分として使用できる担体上に吸収される。

別の様態において、本発明の新規な塩は、結晶形態において提供される。結晶形態が1以

上の多形として存在する場合、各多形は本発明の別の態様を形成する。

【0006】

パロキセチン・グリチルリチン酸塩は、化学量論量の酸およびパロキセチン遊離塩基を接触させることによって調製される。好ましくは、該塩基は溶液中にあり、より好ましくは、どちらも溶液中にある。

最も一般的に使用される溶媒は、パロキセチン遊離塩基に移動性をもたせるのに適当であり、例えば、トルエン、メタノール、エタノール、プロパン-2-オールなどのアルコール類、酢酸エチルなどのエステル類、アセトンおよびアセトンなどのケトン類、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、およびテトラヒドロフランおよびジエチルエーテルなどのエーテル類である。グリチルリチン酸は、好ましくは、水性またはエタノール性溶液として加えられる。グリチルリチン酸は、また、可溶性塩、例えば、グリチルリチン酸アンモニウム、またはアミン、例えば、エチルアミンもしくはジエチルアミンのグリチルリチン酸塩の形態で加えられてもよい。

【0007】

パロキセチン塩基の濃度は、好ましくは、5〜50重量/容量%の範囲にあり、より好ましくは、10〜30%の範囲にある。グリチルリチン酸の濃度は、適当には、同じ範囲にある。可溶性を高めるために、高温を用いてもよい。

該塩は、通常の方法によって、上記のように得られたその溶液から固体形態で単離される。例えば、非結晶性の塩は、溶液からの沈殿、溶液の噴霧乾燥および凍結乾燥、溶液のガラス状物質への蒸発、または油状物の真空乾燥、または遊離塩基および酸の反応から得られる溶融物の固化によって調製される。

【0008】

結晶性の塩は、生成物が限られた可溶性を有する溶媒から直接結晶化することによって、または非結晶性塩をトリチュレートもしくは別の方法で結晶化することによって調製される。該塩の改善された取量は、溶媒のいくらかもしくは全ての蒸発によって、または好ましくは段階的な、高温、次いで制御された冷却での結晶化によって得られる。沈殿温度および種入れの注意深い制御により、生成過程および粒径分布の再現性および生成物の形成を改善する。個々の多形は、好ましくは、塩の溶液から直接結晶化されるが、1の多形の種結晶を用いて別の多形の溶液を再結晶化することを行ってもよい。

【0009】

パロキセチン・グリチルリチン酸塩の別の調製法は、パロキセチン遊離塩基を用いるのではなく、パロキセチンの有機酸、例えば、酢酸またはマレイン酸との塩を用いて開始することである。出発材料としてパロキセチンの別の塩を使用することは、結晶性の塩の調製、または酢酸などの揮発性の酸を用いる場合、蒸発を含む方法（例えば、凍結乾燥および噴霧乾燥）による非結晶性の塩の調製に相当である。

発明者らは、塩酸パロキセチンをグリチルリチン酸アンモニウムと組み合わせることが特に有効であることを見出した。

【0010】

該塩は、溶液からの単離の間、それが溶解している溶媒と会合するようになるとき、溶媒和物として得られる。いずれのかかる溶媒和物も、本発明のさらなる態様を形成する。溶媒和物は、加熱によって、例えば、乾燥器での乾燥によって、または溶媒和物を形成しない置換溶媒での処理によって、溶媒和化していない塩に戻ることができる。パロキセチン・グリチルリチン酸塩の単離の前に、共沸蒸留によって、該塩を含有している溶液から水を除去して、水和物の形成を回避するか、または無水物形態で生成物を得てもよい。この場合、該塩の溶液に適当な溶媒は、水との共沸混合物を形成するもの、例えば、トルエンおよびプロパン-2-オールである。また、共沸による水の除去を援助するために溶媒の混合物を使用することも評価されるべきである。

【0011】

パロキセチン遊離塩基は、米国特許第4,007,196号およびEP-B-0223403に広く概説される手法にしたがって調製される。グリチルリチン酸は、モノアミン

モニウム、二ナトリウムおよび二カリウム塩として市販されている。

本発明の化合物は、下記の障害を治療および予防するために使用される：

アルコール中毒、不安、鬱、強迫性障害、パニック障害、慢性疼痛、肥満、老人性痴呆、  
偏頭痛、病的飢餓、食欲不振、社会恐怖症、月経前症候群（PMS）、青年期鬱、抜毛癖、  
気分変動および物質乱用。

これらの障害は、本明細書において、以後、「障害」と称される。

#### 【0012】

本発明は、さらに、有効量および/または予防量の本発明の塩を治療および/または予防の必要のある患者に投与することによる、1以上の障害の治療および/または予防を提供する。

本発明は、さらに、本発明の塩と医薬上許容される担体との混合物を含む、障害の治療および/または予防において有用な医薬組成物を提供する。

#### 【0013】

本発明は、また、障害を治療および/または予防するための本発明の塩の使用を提供する。

本発明は、また、障害を治療および/または予防するための医薬の製造における本発明の塩の使用を提供する。

最も適当には、本発明は、鬱、OCDおよびパニック障害の治療に適用する。

#### 【0014】

本発明の塩を含有する組成物は、いずれかの経路による投与用に処方されてもよく、その例は、経口、舌下、直腸、局所、非経口、静脈内または筋内投与である。所望により、製剤は、パロキセチン塩をゆっくり放出させるように設計される。

該医薬は、例えば、錠剤、カプセル、サッシェ、バイアル、粉末、顆粒、ロゼンジ、復元可能な粉末、または液体製剤、例えば、溶液もしくは懸濁液、または座剤の形態であってもよい。

#### 【0015】

該組成物は、通常、1人のヒト患者あたり、遊離塩基に基づく塩の量から計算して1~200mg、より普通には5~100mg、例えば、10~50mg、例えば、10、12、5、15、20、25、30または40mgのパロキセチンを含有する単位投与量組成物として提供される。最も好ましくは、単位投与量は、遊離塩基に基づいて計算して20mgのパロキセチンを含有する。かかる組成物は、投与された活性薬剤の全量が、遊離塩基に基づいて計算して5~400mgのパロキセチン範囲内にあるように、通常、1日に1~6回、例えば、1日に2、3または4回服用される。最も好ましくは、該単位投与量は1日に1回服用される。

#### 【0016】

本発明の組成物は、通常、経口投与に適応させ、好ましい単位投与量形態は錠剤またはカプセルを包含する。

本発明の組成物は、通常の混合方法、例えば、混合、充填および圧縮によって処方される。

#### 【0017】

本発明における使用に適当な担体は、希釈剤、結合剤、崩壊剤、着色料、フレーバー剤および/または保存料を包含する。これらの薬剤は、通常の方法、例えば、市販されている抗鬱剤のためにすでに用いられているのと同様の方法で使用される。

医薬組成物の特別の例は、本発明の生成物が活性材料として使用されるE P-B-O 23403およびUS4,007,196に記載されたものを包含する。

#### 【0018】

下記の実施例は本発明を説明する。

#### 【実施例1】

#### 【0019】

錠剤の調製

【表1】

材料	20mg錠剤	30mg錠剤
パロキセチン・ グリチルリチン酸塩	20.00mg (遊離塩基として計算)	30.0mg (遊離塩基として計算)
リン酸ニカルシウム (DCP)	83.34mg	125.0mg
微結晶性セルロース	50.67mg	76.0mg
デンブングリコール酸 ナトリウム	8.34mg	12.5mg
ステアリン酸マグネシウム	1.67mg	2.5mg

材料の商業上の供給源

リン酸ニカルシウム二水和物 — エンコンパス (Encompress) またはジタブ (Ditab) \*

微結晶性セルロース — アビスル (Avicel) PH102 \*

デンブングリコール酸ナトリウム — エクスプロタブ (Explotab) \*

\* 登録商標

#### 【0020】

##### 方法

1. DCPを篩いにかけて、プラネタリーミキサー中に計って入れる。
2. 30メッシュのパロキセチン・グリチルリチン酸塩をボウルに加える。
3. 20メッシュのアビスルおよびエクスプロタブを加え、全ての粉末を10分間混合する。
4. ステアリン酸マグネシウムを加え、5分間混合する。

下記のパンチを用いて五角形錠剤へ錠剤成形する。

30mg錠剤 9.5mm 外接円

20mg錠剤 8.25mm 外接円

錠剤は、単一のパンチまたはロータリープレスで首尾よく作成される。

#### 【実施例2】

#### 【0021】

##### 錠剤の調製

#### 【表2】

材料	10mg錠剤	20mg錠剤	30mg錠剤
パロキセチン・ グリチルリチン酸塩	10mg (遊離塩基として 計算)	20mg (遊離塩基として 計算)	30mg (遊離塩基として 計算)
デンブングリコール酸 ナトリウム	2.98mg	5.95mg	8.93mg
顆粒状リン酸ニカルシ ウム (DITAB)またはDicafos	158.88mg	317.75mg	476.63mg
ステアリン酸マグネシ ウム	1.75mg	3.50mg	5.25mg

#### 【0022】

##### 方法

1. パロキセチン・グリチルリチン酸塩、デンブングリコール酸ナトリウムおよびリン酸ニカルシウム二水和物を篩いにかけて、適当なミキサー（プラネタリー、キューブル (Cubl e) または高エネルギー剪断ミキサー）中で一緒に混合する。
2. ステアリン酸マグネシウムを加え、単一パンチまたはロータリー錠剤成形機で錠剤に圧縮する。

【国際公開パンフレット】



WO 03/013529

PCT/JP2000/0026

## PAROSOMYDINE GYLYTHYRINE SALT

The present invention relates to a novel compound, to processes for preparing it and to its use in treating medical disorders.

Pharmaceutical products with antidepressant and anti-Parkinson properties are described in US-A-3912742 and US-A-4007196. An especially important compound among these disclosed is paroxetine, the (-) enantiomer of 4-(4-(fluorophenyl)-3-(3,4-methylenedioxy-phenoxymethyl)-piperidin-1-yl)-N-methylpiperidine-2-carboxamide hydrochloride salt for the treatment and prophylaxis of *inter alia* depression, obsessive compulsive disorder (OCD) and panic.

We have now surprisingly discovered a novel salt of paroxetine with glycethyrrhizic acid which may be used as an alternative to the currently marketed hydrochloride.

According to the present invention there is provided paroxetine glycethyrrhizate as a novel compound.

A great advantage of the glycethyrrhizic salt to oral formulations is its intense flavour of sweet licorice which provides a taste-masking effect to hide the bitterness of paroxetine. In fact, because of the intensity of the licorice flavour, further flavourings may be desirable to modify the licorice taste of the formulation.

In one aspect the novel salt of this invention is provided in non-crystalline form, which may be a solid or an oil. The oil is preferably absorbed on a solid carrier, especially a carrier that is usable as a component of a pharmaceutical composition.

In another aspect the novel salt of this invention is provided in crystalline form. When the crystalline form exists as more than one polymorph, each polymorph forms another aspect of this invention.



WO 03/013529

PCT/JP2000/0026

Paroxetone glycyrrhizinate may be prepared by contacting stoichiometric amounts of the acid and paroxetine free base. Preferably the base is in solution, more preferably both are in solution.

Most commonly used solvents are suitable for solubilising paroxetine free base, for example tetrahydrofuran, alcohols such as methanol, ethanol, propan-2-ol, esters such as ethyl acetate, ketones such as acetone and butanone, halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, and ethers such as tetrahydrofuran and diethyl ether. The glycyrrhizic acid is preferably added as an aqueous or ethanolic solution. The glycyrrhizic acid may also be added in the form of a soluble salt, for example ammonium glycyrrhizinate, or the glycyrrhizic acid salt of an amine, for example ethylamine or diethylamine.

The concentration of paroxetine base is preferably in the range 5 to 50% weight/volume, more preferably in the range 10 to 30%. The concentration of glycyrrhizic acid is suitably in the same range. Elevated temperatures may be used to increase solubility.

The salt may be isolated in solid form by conventional means from a solution thereof obtained as above. For example, a non-crystalline salt may be prepared by precipitation from solution, spray drying and freeze drying of solutions, evaporating a solution to a glass, or vacuum drying of oils, or solidification of melts obtained from reaction of the free base and the acid.

A crystalline salt may be prepared by directly crystallising from a solvent in which the product has limited solubility, or by titrating or otherwise crystallising a non-crystalline salt. An improved yield of the salt is obtained by evaporation of some or all of the solvent or by crystallisation at elevated temperature followed by controlled cooling, preferably in stages. Careful control of precipitation temperature and cooling may be used to improve the reproducibility of the production process and the particle size distribution and form of the product. Individual polymorphs are preferably crystallised directly from a solution of the salt, although recrystallising a solution of one polymorph using seeds of another polymorph may also be carried out.

WO 01/01359

PCT/JP02/00926

An alternative method of preparing paroxetine glycerphosphinate is to start with a salt of paroxetine with an organic acid, such as acetic acid or malic acid, rather than using paroxetine free base. Use of another salt of paroxetine as a starting material is suitable for preparation of the crystalline salt or, if a volatile acid such as acetic acid is used, non-crystalline salts by methods that involve evaporation (such as freeze-drying and spray-drying).

We also found it particularly effective to combine paroxetine hydrochloride with ammonium glycerphosphinate.

The salt may obtained as a solvate, when during isolation from solution it becomes associated with the solvent in which it is dissolved. Any such solvate forms a further aspect of this invention. Solvates may be returned to the unsolvated salt by heating, for example by oven-drying, or by treatment with a displacement solvent which does not form a solvate.

Prior to the isolation of the paroxetine glycerphosphinate, water may be removed from the solution containing the salt by azeotropic distillation to avoid the formation of hydrates or to obtain the product in anhydrous form. In that case, suitable solvents for the solution of the salt are those which form an azeotrope with water such as toluene and propen-2-ol. It should also be appreciated that mixtures of solvents can also be used to aid the azeotropic removal of water.

Paroxetine free base may be prepared according to the procedures generally outlined in US Patent No 4,007,196 and EP-040229(3). Glycerphosphinic acid is commercially available as the mono-ammonium, disodium and dipotassium salts.

The compounds of this invention may be used to treat and prevent the following disorders:

Alcoholism	Anxiety
Depression	Obsessive Compulsive Disorder

WO 04/03529

PCT/JP02/00926

Panic Disorder	Chronic Pain
Obesity	Senile Dementia
Migraine	Bulimia
Anorexia	Social Phobia
Pre-Menstrual Syndrome (PMS)	Adolescent Depression
Trichotillomania	Dyslipidemia
Substance Abuse	

These disorders are herein after referred to as "the Disorders".

The present invention further provides a method for treating and/or preventing any one or more of the Disorders by administering an effective and/or prophylactic amount of a salt of the invention to a sufferer in need thereof.

The present invention further provides a pharmaceutical composition for use in the treatment and/or prevention of the Disorders which comprises an admixture of a salt of the invention with a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention also provides the use of a salt of the invention for treating and/or preventing the Disorders.

The present invention also provides the use of a salt of the invention in the manufacture of a medicament for treating and/or preventing the Disorders.

Most suitably the present invention is applied to the treatment of depression, OCD and panic.

Compositions containing the salt of this invention may be formulated for administration by any route, and examples are oral, sub-lingual, rectal, topical, parenteral, intravenous or intramuscular administration. Preparations may, if desired, be designed to give slow release of the piperazine salt.

WO 03/013829

PCT/JP2002/0026

The medicaments may, for example, be in the form of tablets, capsules, sachets, vials, powders, granules, lozenges, reconstitutable powders, or liquid preparations, for example solutions or suspensions, or suppositories.

- 5 The composition is usually presented as a unit dose composition consisting from 1 to 200mg of paroxetine calculated from the amount of salt on a free base basis, more usually from 5 to 100mg, for example 10 to 50mg such as 10, 12.5, 15, 20, 25, 30 or 40mg by a human patient. Most preferably unit doses contain 20mg of paroxetine calculated on a free base basis. Such a composition is normally taken from 1 to 6 times daily, for
- 10 example 2, 3 or 4 times daily so that the total amount of active agent administered is within the range 5 to 400mg of paroxetine calculated on a free base basis. Most preferably the unit dose is taken once a day.

- The compositions of the invention are usually adapted for oral administration; preferred
- 15 unit dosage forms include tablets or capsules

The compositions of this invention may be formulated by conventional methods of admixture such as blending, filling and compressing.

- 20 Suitable carriers for use in this invention include a diluent, a binder, a disintegrant, a coloring agent, a flavoring agent and/or preservative. These agents may be utilized in conventional manner, for example in a manner similar to that already used for marketed anti-depressant agents.
- 25 Specific examples of pharmaceutical compositions include those described EP-0-0223463 and US 4,907,195, in which the products of the present invention may be used as the active ingredients.

- The following Examples illustrate the present invention:
- 30

**Example 1 : preparation of tablets**

WO 03/013829

PCT/JP2000/026

INGREDIENTS	20 mg Tablet	30mg Tablet
Paracetamol Glycinehydrochloride	20.00 mg (calc. as free base)	30.0 mg (calc. as free base)
Dicalcium Phosphate (DCP)	83.34 mg	125.0 mg
Microcrystalline Cellulose	50.67 mg	76.0 mg
Sodium Starch Glycolate	8.34 mg	12.5 mg
Magnesium Stearate	1.67 mg	2.5 mg

Commercial source of the ingredients

- |   |                               |   |                     |
|---|-------------------------------|---|---------------------|
|   | Dicalcium Phosphate Dihydrate | - | Imconquas or Dileb* |
| 5 | Microcrystalline Cellulose    | - | Avicel PH 102*      |
|   | Sodium Starch Glycolate       | - | Explotab.*          |

\* Trade names

## 10 Method

1. Pass DCP through a screen and weigh it into a Planetary mixer.
2. Add 30 mesh Paracetamol Glycinehydrochloride to the bowl.
3. Add 20 mesh Avicel and Explotab and mix all the powders for 10 minutes.
4. Add magnesium stearate and mix for 5 minutes.

## 15

Tablet into Pentagona Tablets using the following punches:

30 mg Tablet	9.5 mm	Circumcircle
20 mg Tablet	8.25 mm	Circumcircle

- 20 The tablets are made satisfactorily on a single punch or a Rotary press.

WO 03/013829

PCT/JP2000/026

**Example 2** preparation of tablets

INGREDIENTS	10 mg Tablet	20 mg Tablet	30mg Tablet
Paracetamol Glycinehydrazide	10 mg (calc as free base)	20 mg (calc as free base)	30 mg (calc as free base)
Sodium Starch Glycolate	2.98 mg	5.95 mg	8.93 mg
Granular Disilicium			
Phosphate	156.88 mg	317.75 mg	476.63 mg
(HPLAB) or Dicerfor			
Magnesium Stearate	1.75 mg	3.50 mg	5.25 mg

5

**Method**

1. Paracetamol Glycinehydrazide, Sodium Starch Glycolate and Disilicium Phosphate Dihydrate are screened and mixed together in a suitable mixer. (Planetary, Cubic or High Energy Shear mixer.)
- 10 2. Add Magnesium Stearate and compress it into a tablet using a single punch or Rotary Tablet machine.

WO 02/013529

PCT/JP2000/26

## CLAIMS

1. A paroxetine glycethyzinate salt.
2. A compound according to claim 1 in non-crystalline form.
3. A compound according to claim 1 in crystalline form.
4. A process for the preparation of a compound as claimed in claim 1 or 2 by  
precipitation from a solution of a paroxetine glycethyzinate, spray drying or freeze  
drying a solution of a paroxetine glycethyzinate, evaporating a solution of a paroxetine  
glycethyzinate to a glass, or by vacuum drying of oils of a paroxetine glycethyzinate, or  
solidification of melts of a paroxetine glycethyzinate.
5. A process for the preparation of a compound as claimed in claim 1 or 3 by  
crystallization or re-crystallization from a solution of a paroxetine glycethyzinate.
6. A process according to claim 4 or 5 in which the solution, oil or melt of a  
paroxetine glycethyzinate is prepared by treating paroxetine free base or an organic acid  
salt thereof with glycethyzinic acid or an ammonium or amine salt thereof.
7. A method for treating and/or preventing any one or more of the Disorders by  
administering an effective and/or prophylactic amount of a paroxetine glycethyzinate to a  
sufferer in need thereof.






INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Pub. No. and Publication No. PC1/EP 02/08906
Citation of documents constituting the state of the art		
Category	Document	Relevant to the state of the art
A	US 5 812 436 A (COOPER DAVID ET AL) 22 September 1998 (1998-09-22) claim 1-9 column 1, line 31 - line 39 column 1, line 50 - line 54	1-7
A	DE 201 00 529 U (SYNTHON B.V., RIJNWIJN, NL) 13 June 2001 (2001-06-13) page 8, paragraph 2	
A	US 4 393 200 A (MILAGRITA ACIBA ET AL) 12 July 1983 (1983-07-12) column 1, paragraph 2	1-7
A	US 5 761 449 A (FANZY ABDEL A ET AL) 9 June 1998 (1998-06-09) abstract	1-7
P, Y	WO 02 074238 A (LAVIPHARM LAB INC) 26 September 2002 (2002-09-26) claim 1-64 abstract	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Search No. PCT/JP 02/08526
<b>Box 1 Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)</b>		
The international Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 1(2)(a) for the following reason:		
<input checked="" type="checkbox"/>	<b>Claims New:</b> Because they relate to subject matter not required to be searched in the priority claim. Although claim 7 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.	
<input type="checkbox"/>	<b>Claims New:</b> Because they relate to parts of the International Application that do not comply with the procedural requirements to such an extent that a meaningful international search can be carried out, specifically:	
<input type="checkbox"/>	<b>Claims New:</b> Because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the revised and third sentences of Rule 6.4(a).	
<b>Box 2 Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)</b>		
This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:		
<input type="checkbox"/>	As to requests for additional search fees were they paid by the applicant, this International Search Report covers all identifiable claims.	
<input type="checkbox"/>	As to non-searchable claims could be identified without identifying an additional fee, this Authority did not make payment of any additional fee.	
<input type="checkbox"/>	As only some of the requested additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims 1(a).	
<input type="checkbox"/>	As no/limited additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims, it is covered by claim 1(a).	
<b>Remark on Protest</b>		
		<input type="checkbox"/> The additional search fee was accompanied by the applicant's protest.
		<input type="checkbox"/> The protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
Information on patent family membersInternational Application No.  
PCT/JP 02/08926

Patent document (patent document) number	Publication date	Priority date (patent) number(s)	Publication date (patent) number		
NO 9515155	A	03-06-1995	TT AU AU CA CN NO EP JP NZ ZA	05-06-1995 26-06-1995 19-06-1995 08-06-1995 19-03-1997 03-06-1995 02-11-1997 10-06-1997 27-04-1998 10-10-1995	
US 5811456	A	22-09-1998	AU AU BG BG BR DE DE DK EP FJ GB HK JP NO NZ PL RO RU SI DK AU AF AT CN CZ WO ES FI IL TW ZA	682091 B2 1836895 A 67843 B1 100763 A 9507055 A 69508924 O1 69508924 I2 742715 T3 0742715 A3 963051 A 3030333 T3 1012288 A1 9508432 T 963244 A 278691 A 319879 A1 116342 B 2136261 C1 742715 T1 100496 A3 536 A 611 A 178489 T 1140411 A 9602293 A3 9520944 A1 2124606 T3 76941 A2 119521 A 436296 B 9500746 A	18-09-1997 21-06-1995 29-09-2000 31-03-1997 02-09-1997 12-05-1996 21-10-1999 16-10-1999 20-11-1996 01-09-1996 26-07-1995 12-05-2000 26-09-1997 02-08-1996 26-01-1996 26-11-1996 30-01-2001 10-09-1999 31-08-1999 04-12-1996 26-09-1996 03-09-1997 16-04-1999 15-01-1997 15-01-1997 10-09-1995 16-06-1999 28-05-1997 22-09-1999 28-05-2001 01-08-1996
DE 20100529	U	10-06-2001	EE NO	20100629 U1 02555362 A2	10-09-2001 18-07-2002
US 4393200	A	12-07-1983	JP JP JP JP FR GB	56113793 A 1610300 C 2622080 B 56115797 A 2673526 A1 2071665 A	07-09-1981 15-07-1991 17-05-1990 11-09-1981 17-07-1981 23-09-1981
US 5763449	A	09-06-1998	AU AU EP JP US	727178 B2 9012397 A 0938362 A1 20060803 T 5962662 A	07-12-2000 26-02-1998 01-09-1999 26-04-2000 05-10-1999

Form 1074a (Supplemental form) (1-1-1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				 PCT/EP 02/08926	
Patent document filed in search report	Publication date	Patent family file identifier	Publication date		
US 5763449	A	NO	9805312	AL	12-02-1998
NO 02074238	A	26-09-2002	NO	02074238	A2
			US	2502147201	A1
					26-09-2002
					10-10-2002

(51)Int. Cl.<sup>7</sup>

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P 17/14	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/02	A 6 1 P 25/02	1 0 3
A 6 1 P 25/04	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/06	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/18	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/22	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/30	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 25/32	A 6 1 P 25/32	
C 0 7 D 405/12	C 0 7 D 405/12	

(81)指定国 AP(GH, GN, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, N O, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100122301

弁理士 富田 憲史

(74)代理人 100127638

弁理士 志賀 美苗

(72)発明者 ナタリー・クロード・マリアンヌ・バージュ・コズレ

フランス、エフー５３１０１マイエンヌ・セデックス、ポワート・ボスタル２、ゾーヌ・アンデュストリエル・デュ・テラ、ラボラトワール・グラクソスミスクライン

(72)発明者 ニコラ・リサ・アンナ・マルツォーリニ

イギリス、シーエム１９・ラエイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アペニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン

(72)発明者 バドマ・メニエード

イギリス、シーエム１９・ラエイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アペニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン

F ターム(参考) 4C057 BB03 DD01 JJ54

4C063 AA01 BB08 CC81 DD10 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC21 EA10 GA02 GA07 GA14 GA16

MA02 MA04 NA09 ZA02 ZA03 ZA08 ZA12 ZA15 ZA18 ZA20

ZA22 ZA70 ZA81 ZA92